第5卷 第4期增刊　　动 物 学 研 究　　Vol. 5, No. 4
1984年11月　　ZOOLOGICAL RESEARCH　　Nov., 1984

恒河猴自发性突眼症

贲昆龙　赵力生　何明选　田保平　伍毅明
（中国科学院昆明动物研究所）
张胜泉
（云南省第一人民医院）
戴廷恩　张仲彦　夏承秉
（昆明军区总医院）

摘　要

本文报告了三例年龄为6—8岁的雄性恒河猴的双侧性突眼症。眼眶周围水肿，上眼睑明显外翻，突眼度为8—13.5mm。其中两例在病程早期有轻度的截瘫。血清T_3、T_4水平及T_3/T_4和T_3摄取（MAA）分别为395—508ng/dl、3.8—5.88μg/dl、71—134和0.773—0.910。甲状腺24小时和48小时吸碘率分别为25.0—37.8%和18.1—22.8%。T_3抑制试验正常。B型超声波检查未见球内和眶内占位性病变。其中两例以地塞米松（5mg/只/日）治疗10天后，眼球突出度迅速下降。

剖检两例，甲状腺重量分别为0.7和1.5克。镜检，部分甲状腺滤泡内胶质淡染或空虚，上皮细胞有乳头状增生和间质内淋巴细胞浸润。眼外肌水肿，变性和肌纤维溶解，细胞吞噬和淋巴细胞浸润。股四头肌显示淋巴细胞浸润和肌纤维变性。这些结果表明，恒河猴可自发毒性弥漫性甲状腺肿，即Graves氏病。

恒河猴（*Macaca mulatta*）是生物学及医学研究中最常使用的灵长类实验动物。对它的病理学所进行的大量工作和研究，为人类的同类疾病提供了不少动物实验模型（Ruch, 1959；贲昆龙，1978）。早在本世纪四十年代以前，曾有人报告恒河猴因维生素C严重缺乏，毛细血管脆性增加，眼眶内大量出血引起眼球突出度增加（Ruch, 1959）。Peiffer等（1981）曾报道一例食蟹猴单侧性突眼症，经检查系甲状腺功能低下所致。随着甲状腺激素测定技术的发展，甲状腺机能紊乱的研究正在迅速发展。近来我们发现三例双侧性突眼症，系毒性弥漫性甲状腺肿，即Graves氏病。

本文1984年3月12日收到。

病 例 报 告

1982年12月至1983年1月，我们在199只恒河猴中，先后发现3只成年雄性恒河猴出现明显的双侧性突眼症。

1.临床检查 双侧眼球突出，正常猴的眼突出度为6—8mm。患猴的眼突出度如表1所示。上下眼睑明显水肿，眼结膜红，渗出物较多（图1—3）。眼底正常。心率和呼吸次数在正常范围。营养状况中等。刚发现患病时后肢显得无力，呈现轻度截瘫症状，但不久又逐渐消失。

2.甲状腺功能测定 同时测定了12只正常雄性成年猴和患猴的血清T_3，T_4，T_3/T_4，T_3摄取（MAA）和甲状腺吸碘率（贲昆龙等，待发表）。由表2可见，患猴血清T_3水平都比正常平均值高，T_4值除No.235外也比正常平均值高。24小时的甲状腺吸碘率比正常值略高，但48小时的吸碘率却比正常值略低。T_3吸碘抑制率亦属正常（表2）。

表1 患猴以地塞米松治疗前后的眼突出度

Table 1 The proptosis of sick monkeys before and after treatment with dexamethason

组别 Group	猴号 Monkey Nos	体重(kg) Body weight	治疗前(mm) *Before treatment*		治疗后(mm) *After treatment*	
			右 Right	左 Left	右 Right	左 Left
A	275	5.5	13.5	12.5	13.5	12.0
B	235	7.5	9.5	10.0	8.0	8.0
	297	6.0	7.0	8.0	7.0	7.0
C	Six monkeys	5.0—8.0	7.0	6.9		
			(6.0—8.0)	(6.0—8.0)		

A: Untreated sick monkey，未治疗的患猴
B: Treated sick monkey，治疗过的患猴
C: Normal monkey. 正常猴

3.B型超声波检查 以水囊法探查双眼，球内透声良好，眶内未见占位性病变（图4）。

4.血象与T淋巴细胞测定 红细胞，白细胞总数及白细胞分类等均正常，以玫瑰花结法测定外周血T淋巴细胞，比例亦属正常。

5.治疗 先以维生素C（100mg/天），复合维生素B（2ml/天）以及青霉素（40万单位/天）肌肉注射，共7天。仍不见眼球突出度和眼眶水肿有任何变化。至7月11日开始对No.297和No.235以地塞米松磷酸钠肌肉注射（5mg/天），共10天，7月27日测定眼球突出度，其中No.235有明显减小（表1）。

6.病理学变化 对275号猴和297号猴进行了病理检查。甲状腺外观无明显结节，但

表 2 突眼症患猴的甲状腺功能测定

Table 2 Thyroid function test of exophthalmos monkeys

猴 号 Monkey Nos.	T_3 (ng/dl)	T_4 (μg/dl)	T_3/T_4	T_3摄取 T_3 uptake (MAA)	甲状腺吸碘率（%） Thyroidal iodine uptake (%) 24 hr	48 hr	T_3抑制试验 T_3 suppressibilities (%)[a]
275	446	5.85	76.2	0.851	37.8	22.8	92.3
235	508	3.80	133.7	0.901	27.7	22.1	73.6
297	395	5.60	70.5	0.776	25.0	18.1	92.8
正常猴 Normal Monkeys (12) (Mean ± SD)	273±124	4.2±1.4	67.7±26	0.787±0.048	24.5±8.5	26.4±10.3	Not done

a T_3总量400μg，分7天服完。
(Total dose of T3 is 400 μg for 7 days.)

比正常猴重，275号猴的重达1.5克，297号猴的为0.7克（图5）。眼球外肌和脂肪组织轻度水肿。其它器官外观未见明显病变。

镜检，甲状腺内见部分滤泡上皮细胞有程度不同的增生，绉折，排列紊乱，甚至有呈乳头状者（图4—9），未见典型的吸收空泡形成，部分滤泡内胶质空虚或仅有少许淡染的胶质（图6至图11）。297号猴还见到间质内有灶性或小团块状的淋巴细胞浸润（图12—13）。

眼球外肌组织内水肿，肌纤维间隔加宽，不少肌纤维萎缩或增粗，横纹消失或呈明显的玻璃样变，有的肌纤维呈颗粒性或空泡性变。肌纤维核明显增多，并有淋巴细胞，吞噬细胞及少量中性白细胞等浸润。不少区域内可见吞噬细胞吞噬变性的肌纤维。有的区域见变性的肌纤维为脂肪组织所代替，间质内纤维细胞增生，有的小血管周围有淋巴细胞浸润，甚至弥漫性浸润（图14—20）。

股四头肌的部分肌纤维横纹消失，玻璃样变和颗粒性变，间质内有灶性淋巴细胞浸润和血管周围淋巴细胞浸润（图21）。此外，心肌纤维粗大，胞核增生增大，个别区域有灶性淋巴细胞浸润。在275号猴尚偶尔见到肝组织内有个别灶性坏死，汇管区内有少数淋巴细胞浸润。

其它器官或组织未见明显异常。

讨　论

突眼症可以由许多原因引起（Dillon，1980）。根据B型超声波检查和病理检查结果可以排除脑瘤，眶内瘤和精原细胞瘤。综合上述病史，体症，激素测定，眼科检查，病理学检查和治疗试验等结果，可以确定三例恒河猴双侧性突眼症是由于甲状腺功能亢进引起。例如，血清T_3水平比正常均值高，其中2例的血清T_4水平高于正常平均值。甲状

腺吸碘率高峰出现时间从48小时左右前移到24小时左右（表 2）。甲状腺明显增大，正常甲状腺重为0.232—0.314克(Hill,1974)，我们所检查的患猴甲状腺分别重1.5克和0.7克。镜检，部分腺泡内出现胶质空虚，上皮细胞增生，甚至有呈乳头状者，其中1例的甲状腺有间质内灶性或小团块状淋巴细胞浸润。眼球外肌水肿、变性、肌纤维溶解、细胞吞噬和淋巴细胞浸润，股四头肌也有淋巴细胞浸润和肌纤维变性，心肌和肝脏亦偶有病理变化。以地塞米松治疗后突眼度有一定的缓解。血象和T细胞水平亦未见有变化。上述这些变化均同人的弥漫性毒性甲状腺肿相符，所以我们认为是 Graves 氏病。另一方面，也有些特征并不符合或不典型，如T_3抑制试验表明，吸碘率可被过量的T_3所抑制，甲状腺吸碘率比正常值高得不多，血清T_3和T_4水平虽然较高但没有超出我们在12只正常成年雄性猴所测定的水平范围。但是，根据近些年来的研究，人类患内分泌性突眼症，又称恶性突眼性Graves氏病时，甲状腺功能正常或基本正常，T_3抑制试验也会在正常范围。但眼、甲状腺和有关组织的病理变化常具有特征性（Wall等，1981）。

关于T_3抑制试验，恒河猴应服多少剂量的T_3才合适，未见有专门的研究报告。如果T_3剂量过大，异常者也会显示正常抑制率；剂量过小，正常者有可能出现异常抑制率。我们所用的T_3剂量看来偏高，因而出现上述结果。今后，如遇类似情况，应选用较低剂量的T_3进行。

在我们所见的三例，年龄在6－8岁左右，相当于人类的青壮年时期，性别全为雄性，表明雄性动物多发，这与人类内分泌性浸润性突眼症多发生于女性有截然不同的区别（朱禧星等，1981）。

目前已知人类Graves氏病是一种自身免疫病，它与遗传和精神刺激有一定关系（朱禧星等，1981；Volpe，1980）。但其病理发生机制还不很清楚。到目前为止，还没有发现人以外的动物有自发性或实验性Graves氏病出现。恒河猴能否人工诱发本病，以便作为研究Graves氏病的动物模型，乃是很值得进一步研究的问题。

参 考 文 献

贾昆龙 1978 实验猕猴的疾病防治。pp. 176。科学出版社。

贾昆龙 赵力生 何明选 田保平 伍毅明 戴廷恩 顾承芝 韩晋峰 恒河猴甲状腺功能正常值 动物学报（待发表）

朱预星 林祥通 1981 甲状腺功能亢进症 实用内科学，下册，林兆耆、戴自英主编。2387—2398。人民卫生出版社。

朱预星 郑自蒂 1981 毒性弥漫性甲状腺肿的几个特殊问题 实用内科学，下册，林兆耆、戴自英主编：2398—2404。人民卫生出版社。

Dillon, R. 1980 *Handbook of Endocrinology, Diagnosis and Management of Endocrine and metabolic Disorders*. p. 297—391. Lea and Febiger, Philadelphia.

Hill, W. C. O 1974 *Primates, Comparative Anatomy and Taxonomy*, VII. Cynopithecinae. p. 361. John Wiley and Sons, New York.

Peiffer, R. Jr., Grimson, B. S. Mc Cartney, W.H, Johnson, P.T. Wilkerson.B. 1981 Dysthyroid orbital disease in *Macaca fascicularis*. *J. Med. Primatol.* **10**:219—227.

Ruch, T. 1959 *Diseases of Laboratory Primates*. pp. 21—24. Saunders Company, Philadelphia.

Volpe, R. 1980 Genetics and immunology of autoimmune thyroid disease. In, *Endocrinology* 1980, ed. by Cumming, I. *et al.*, pp. 91—94. Elsevier, Amsterdam.

Wall, J. R., Henderson, J., Strakosch. C. R., Joyner, D. M. 1981 Graves' ophthalmopathy *Can. Med. Ass. Journal* **124**: 855—866.

SPONTANEOUS BILATERAL EXOPHTHALMOS IN ADULT MALE RHESUS MONKEYS (*MACACA MULATTA*)

Ben Kunlong Zhao Lishen He Mingxun Tian Baoping Wu Yiming
(Kunming Institute of Zoology, Academia Sinica, Kunming)
Zhang Shengquan
(Yunnan Provincial First People's Hospital, Kunming)
Dai Tingen Zhang Zhongyan Xia Chengbing
(General Hospital of Kunming Military Region, PLA, Kunming)

Three cases of bilateral exophthalmos in adult male rhesus monkeys between the ages of 6—8 years are reported. The proptosis with periorbital edema and stretching of the upper eyelids ranged from 8 to 13.5mm. There was slight paraplegia in 2 cases at the early stage. Serum levels of T_3, T_4, T_3/T_4 and T_3 uptake (MAA) were 395—508ng/dl, 3.8—5.85 μg/dl, 71—134, 0.773—0.901, respectively. T_3 suppressibilities were normal in all cases. B-scan ultrasonographies did not show neoplastic space-occupying orbital lesion in globes and orbits. During intramuscular administration with dexamethason (5 mg/day) for 10 days in 2 cases, the proptosis were rapidly decreased to normal or near normal. The weights of thyroid glands of 2 cases were 0.7 and 1.5g.

The diminution or lack in amount of the colloid stored in some follicles were markedly shown. The papillary proliferation of follicular epithelial cells and lymphocyte infiltration occured in thyroid. Extraocular muscle demonstrated edema, degeneration and lysis of muscle fiber, phagocytosis and lymphocyte infiltration. Femoral muscle also showed infiltration with lymphocytes and degeneration of muscle fibers. No remarkable changes were observed in other organs. These results suggest that Graves' disease may occur in rhesus monkeys. It is possible for us to make the animal model of the disease with rhesus monkey for study of its mechanism.